

La réparation myélinique dans le système nerveux central des mammifères

Remyélinisation spontanée et après transplantation de cellules myélinisantes

La myélinisation est assurée par deux types cellulaires, les cellules de Schwann en périphérie et les oligodendrocytes dans le système nerveux central. Les cellules de Schwann peuvent aisément être isolées et cultivées *ex vivo*, mais chaque cellule ne peut assurer la myélinisation que du segment axonal autour duquel elle est localisée, ce qui pourrait constituer une limitation à l'éventuelle utilisation de ces cellules pour réparer des lésions de démyélinisation. Les oligodendrocytes mûrs auraient peut-être, en revanche, perdu la capacité de se diviser, mais l'oligodendrocyte peut, grâce à ses prolongements multiples, assurer la myélinisation d'un grand nombre de segments axonaux. Son utilisation à des fins thérapeutiques pourrait être envisagée par l'intermédiaire de greffes de précurseurs oligodendrogliaux ou d'oligodendrocytes plus mûrs ou bien de la stimulation des mécanismes endogènes de remyélinisation, c'est-à-dire de recrutement à partir de cellules de l'hôte de nouveaux oligodendrocytes myélinisants.

**Madeleine Gumpel
Ayman Tourbah
Anne Baron-Van
Evercooren**

ADRESSE

M. Gumpel : *directeur de recherche au CNRS Inserm U. 134, neurobiologie cellulaire moléculaire et clinique, hôpital de la Salpêtrière, 47 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.* A. Tourbah : *chef de clinique.* A. Baron Van Evercooren : *chargée de recherche à l'Inserm.*

La myéline est une membrane très particulière qui entoure de manière segmentaire certaines fibres nerveuses. Elle joue un rôle comparable à celui d'un isolant électrique et permet une conduction plus rapide de l'influx nerveux (conduction saltatoire). Son rôle est essentiel au bon fonctionnement du système nerveux. Sa destruction ou son altération aboutit chez l'homme à des affections très invalidantes. Citons

par exemple, le syndrome de Guillain-Barré dans lequel la démyélinisation touche le système nerveux périphérique (SNP) et la sclérose en plaques (SEP), la plus fréquente des maladies démyélinisantes de l'adulte, qui atteint le système nerveux central (SNC).

Les affections démyélinisantes sont différentes selon qu'elles sont périphériques ou centrales parce que deux types distincts de cellules sont impliqués dans la myélinisation : la

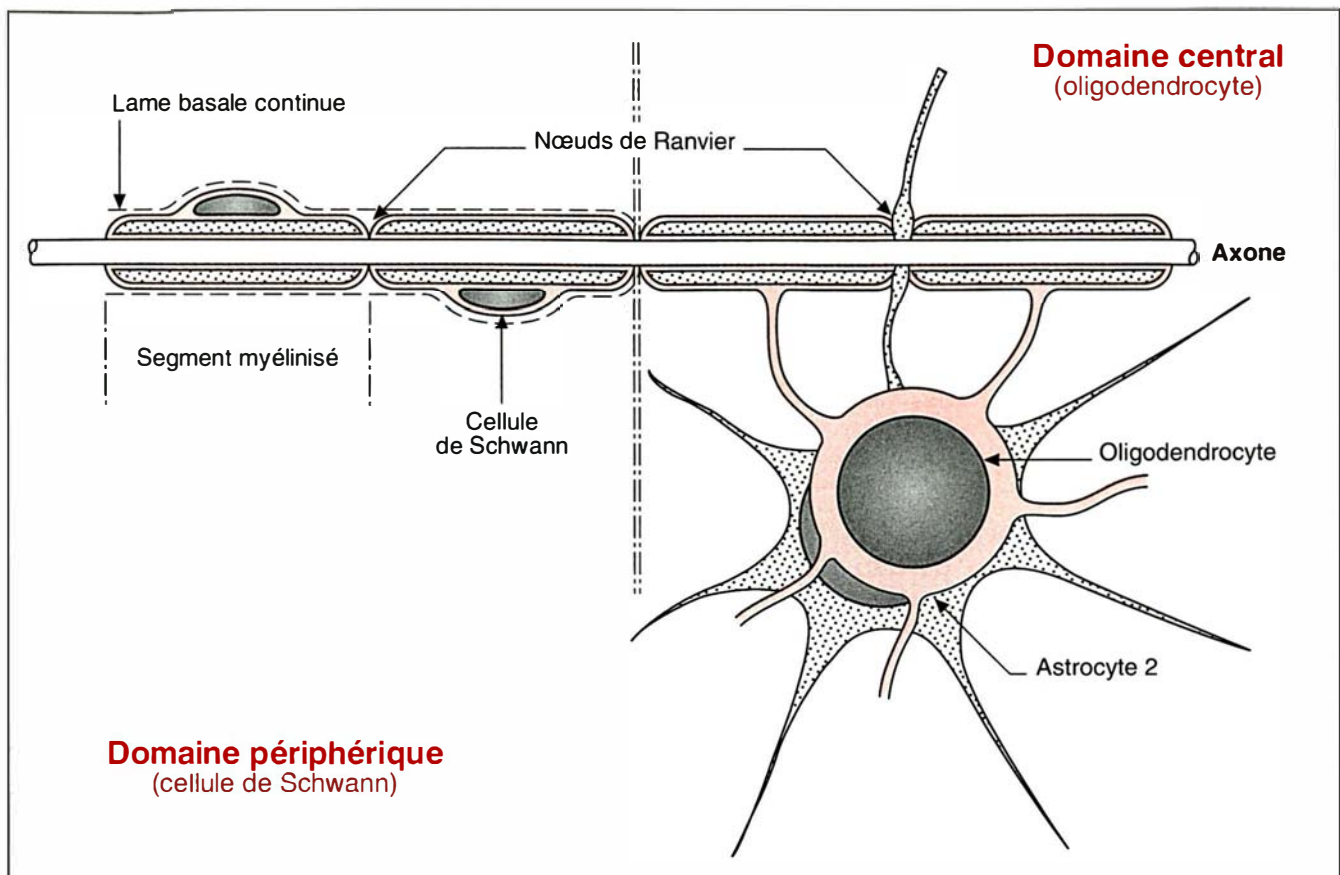


Figure 1. **La myélinisation dans le système nerveux des mammifères.**

cellule de Schwann dans le SNP et l'oligodendrocyte dans le SNC. Ces deux types cellulaires vont néanmoins former, chacun dans son territoire propre, une membrane dont la structure est tout à fait originale et présente plus de similitudes que de dissemblances. Ce fait est absolument unique dans le développement et rend l'histoire de ces deux cellules particulièrement fascinante. Chacun des deux types cellulaires est intrinsèquement capable de myéliniser, soit un axone central, soit un axone périphérique, mais, au cours du développement, leur domaine d'activité est strictement délimité (figure 1).

La présence d'une lésion dans le SNC crée des conditions particulières dans lesquelles cellules de Schwann et oligodendrocytes peuvent participer à la réparation. Avant d'aborder le problème de la réparation d'une lésion de démyélinisation centrale, nous verrons d'abord les principales caractéristiques des deux types de cellules myélinisantes.

Les cellules myélinisantes

Les cellules de Schwann ainsi d'ailleurs que l'ensemble de la glie périphérique, des neurones sensitifs et autonomes, dérivent de la crête neurale, formation discrète et fugace qui s'individualise au moment où les bords de la gouttière neurale se soudent pour former le tube neural [1]. Il existe deux sortes de cellules de Schwann : les cellules myélinisantes qui synthétisent la myéline, et les cellules non myélinisantes. Ces dernières enveloppent plusieurs petits axones dans leur cytoplasme, l'ensemble axone-cellule de Schwann étant lui-même entouré par une membrane basale. Si un certain nombre de marqueurs immunohistochimiques permettent de distinguer les deux types de cellules de Schwann différenciées, il semble que la formation de la myéline par la cellule soit essentiellement due au contact avec un axone « myélinisable ». En effet, des expériences

d'anastomose entre différents types de nerfs ont pu démontrer qu'une cellule de Schwann normalement non myélinisante pouvait synthétiser de la myéline. La cellule de Schwann enveloppe l'axone à myéliniser si bien que la synthèse et la mise en place des différentes spires de la myéline se fera autour d'un seul segment axonal à l'intérieur du corps cellulaire, le noyau schwannien étant repoussé latéralement. L'ensemble cellule de Schwann-myéline-axone est toujours entouré par une lame basale continue [2, 3] (figure 1).

Au niveau du SNC, l'oligodendrocyte, issu de l'épithélium germinatif du tube neural, étend de longs prolongements cytoplasmiques et c'est l'extrémité aplatie de chacun de ces prolongements qui va s'enrouler autour de l'axone (figure 1). Chaque oligodendrocyte peut ainsi assurer la myélinisation de 7 à 70 segments d'axones, selon les auteurs, les espèces considérées et la localisation de l'oligodendrocyte à l'intérieur du

RÉFÉRENCES

1. Le Douarin N. *The neural crest*. Cambridge University Press. 1982.
 2. Bunge RP, Bunge MB, Eldridge CF. Linkage between axonal ensheathment and basal lamina production by Schwann cells. *Ann Rev Neurosci* 1986 ; 9 : 305-28.
 3. Bunge MB, Bunge RP, Kleitman N, Dean AC. Role of peripheral extracellular matrix in Schwann cell function and in neurite regeneration. *Devel Neurosci* 1989 ; 11 : 348-60.
 4. Morell P. *Myelin*, 2nd ed. New York : Plenum, 1984.
 5. Brockes JP, Fields KL, Raff MC. Studies on cultured rat Schwann cells. 1-Establishment of purified populations from cultures of peripheral nerves. *Brain Res* 1979 ; 165 : 105-18.
 6. Dubois-Dalcq M., Rentier B., Baron Van Evercooren A., Bunge B. Structure and behavior of rat primary and secondary Schwann cell *in vitro*. *Expl Cell Res* 1991 ; 131 : 283-97.
 7. Baron Van Evercooren A, Gansmüller A, Gumpel M, Baumann N, Kleinman HK. Schwann cell differentiation *in vitro* : extracellular matrix deposition and interaction. *Dev Neurosci* 1986 ; 8 : 182-96.
 8. Raff MC, Miller RH, Noble M. A glial progenitor cell that develops *in vitro* into an astrocyte or an oligodendrocyte depending on culture medium. *Nature* 1983 ; 303 : 390-6.
 9. Lubetzki C, Monge M, Zalc B. L'oligodendrocyte et la myéline. *Neurology* 1987 ; 2 : 379-91.
 10. Raff MC. Glial cell diversification in the rat optic nerve. *Science* 1989 ; 243 : 1450-3.
 11. Dubois-Dalcq M, Armstrong R. The oligodendrocyte lineage in myelination and remyelination. In : Martenson RE, ed. *Myelin, a treatise*. New York : Telford Press (in press) 1991.
 12. Lubetzki C, Zalc B. Progrès neurologique. Myéline et oligodendrocytes : aspects récents. *Rev Neurol* 1990 ; 146 : 645-54.
- SNC. Le « rendement » de l'oligodendrocyte est donc bien supérieur à celui de la cellule de Schwann.
- La myéline formée dans le SNC et dans le SNP est une structure membranaire très spéciale contenant 70 % de lipides et 30 % de protéines (la proportion est inverse dans la membrane cellulaire normale). A l'échelle ultrastructurale, elle apparaît comme une structure périodique, formée par une alternance de lignes sombres ou lignes denses majeures (LDM) (correspondant à l'accolement des feuillettes internes de la membrane cellulaire de la cellule myélinisante (oligodendrocyte ou cellule de Schwann) et de lignes claires (intrapériodiques), correspondant à l'accolement des feuillettes externes. La périodicité est légèrement différente pour la myéline centrale et la myéline périphérique. La composition biochimique des deux myélines est aussi légèrement différente [4]. Certaines protéines sont spécifiques de la myéline périphérique, par exemple Po. Des anticorps dirigés contre ce constituant permettent ainsi de distinguer par immunohistochimie (IHC) la myéline périphérique à l'intérieur du SNC.
- Le nœud de Ranvier, espace entre deux segments myélinisés, est différent dans le SNC et le SNP. Dans le SNP, l'espace intersegmentaire est très réduit et la lame basale continue isole complètement l'axone périphérique du milieu extérieur. Dans le SNC, en revanche, il existe un espace plus important dans lequel vient s'insérer un prolongement astrocytaire portant une protéine spécifique (figure 1).
- D'autres différences que nous ne détaillerons pas ici existent dans le fonctionnement des deux types de cellules gliales, par exemple au plan des interactions axone-glie au cours de la myélinisation.
- La cellule de Schwann possède une plasticité étonnante. Lors de la dégénérescence wallérienne* périphérique, les cellules de Schwann se divisent et s'alignent à l'intérieur de la lame basale (bandes de Büngner). Lorsque l'axone régénère, ces cellules le remyélinisent. On pratique depuis longtemps déjà des techniques d'isolement et de purification des cellules de Schwann qui prolifèrent fort bien en culture, ce qui, associé à l'utili-
- sation de mitogènes très actifs, permet d'en obtenir rapidement des quantités considérables *ex vivo* [5-7]. Toute autre est l'histoire de l'oligodendrocyte. La notion de lignage des cellules macrogliales* dans le SNC a été bousculée en 1983 par la découverte et la caractérisation dans le nerf optique du rat d'une cellule progénitrice commune aux oligodendrocytes et aux astrocytes de type 2 (figure 2). L'existence et le devenir de cette cellule progénitrice (O2A) a fait l'objet de nombreux travaux (8-11). Cette cellule a été caractérisée par l'anticorps monoclonal A2B5 qui se fixe sur des gangliosides présents non seulement sur la cellule progénitrice, mais aussi sur les corps cellulaires neuronaux. Ce marqueur n'est donc valable que dans un système dépourvu de tels corps cellulaires comme le nerf optique. D'autres anticorps monoclonaux se sont avérés capables de marquer certains stades de la différenciation de la cellule progénitrice (figure 2). Ainsi, l'utilisation conjointe de plusieurs marqueurs permet de suivre les étapes successives de sa différenciation. Par exemple, O4 apparaît à un stade un peu plus tardif que A2B5 alors que GD3 marque un stade un peu plus précoce. Cependant, O4 continue à marquer l'oligodendrocyte différencié, mais celui-ci est caractérisé par l'expression de GC (galactosyl céramide). GD3 continue à marquer l'astrocyte différencié mais celui-ci est caractérisé par l'apparition du marqueur GFAP (protéine acide des gliofilaments).
- Ainsi, la combinaison de plusieurs marqueurs permet (presque) toujours de préciser le stade d'une cellule de la lignée oligodendrogliale au cours de son développement. Des expériences réalisées *in vitro* dans des conditions bien définies font dériver l'oligodendrocyte exclusivement de la cellule progénitrice O2A, qui a été retrouvée dans le SNC de l'animal adulte. L'astrocyte de type 2 dériverait de cette même cellule. Celui-ci

* Dégénérescence axonale secondaire à une lésion de l'axone et entraînant une démyélinisation.

** La macroglie est composée des astrocytes et des oligodendrocytes (voir lexique neurobiologie, m/s n°8, vol. 5, p. 596).

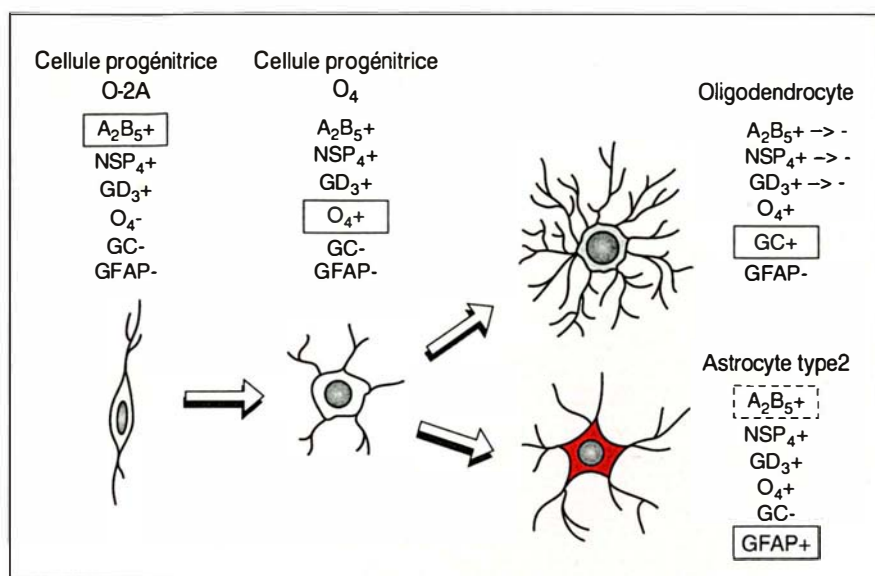


Figure 2. **Le lignage de l'oligodendrocyte.** Les marqueurs immunohistochimiques qui caractérisent les différentes étapes du développement.

est différent de l'astrocyte de type 1 qui apparaît plus précocément et aurait un autre précurseur. Ce dernier a été caractérisé par l'anticorps monoclonal Ran 2. Ce schéma très simple du lignage tel qu'il a été défini *in vitro* pourrait cependant s'avérer plus complexe *in vivo* au cours du développement ou pendant le processus de remyélinisation spontanée.

Les différentes cellules de la lignée oligodendrogliale n'ont pas les mêmes propriétés. Leur aptitude à migrer et à se multiplier varie au cours de leur évolution. On a considéré longtemps qu'un oligodendrocyte différencié, c'est-à-dire exprimant le marqueur GC et un constituant de la myéline, la PBE (protéine basique encéphalitogène) par exemple, est une cellule post-mitotique. Des résultats très récents infirmeraient ou au moins atténueraient cette notion.

On sait obtenir une population enrichie en oligodendrocytes (GC +, PBE +) à partir de cultures primaires de cerveau d'animal nouveau-né ou à partir de cerveaux adultes dissociés [12]. Les oligodendrocytes GC +, MBP + prolifèrent peu ou ne prolifèrent pas en culture et on ne connaît pas de mitogènes permettant d'en stimuler la division. Les oligodendrocytes différenciés peuvent cependant survivre et former de la myéline non seulement en présence

d'axones [13], mais aussi en l'absence de toute structure neuronale [14, 15]. Malgré les difficultés qu'elles présentent, les techniques d'isolement et de culture se sont considérablement améliorées au cours de ces dernières années. On peut maintenant isoler des cellules progénitrices (O2A ou O4) et moduler leur différenciation par l'intermédiaire de facteurs de croissance normalement présents dans le cerveau. le PDGF (*platelet derived growth factor*), par exemple, agirait sur la différenciation de la cellule O2A, l'IGF (*insulin-like growth factor*) et l'insuline plutôt sur la cellule O4. Les FGF (*fibroblast growth factors*) pourraient maintenir la cellule progénitrice à l'état indifférencié [11].

La réparation myélinique

Réparation myélinique spontanée

La réparation spontanée de la myéline dans le SNC a été observée pour la première fois au début des années 60 et a été confirmée depuis dans de nombreux modèles expérimentaux de démyélinisation [16]. Parallèlement, on décrivait des images de remyélinisation dans la SEP [17-19]. D'une façon générale, on peut dire que l'existence d'une remyélinisation spontanée dans le SNC est une règle plutôt qu'une exception. Dans des

conditions expérimentales, son étendue dépend de l'agent de démyélinisation mais aussi, pour un même agent, de l'espèce animale considérée. Une démyélinisation aiguë est plus vite et mieux réparée spontanément qu'une lésion chronique. La réparation myélinique est assurée par les cellules de Schwann ou les oligodendrocytes. La quantité relative de cellules remyélinisantes de chaque type varie selon un certain nombre de conditions. Par exemple, l'intervention des cellules de Schwann semble limitée par la présence des astrocytes [20]. Dans le cas de la SEP, les cellules de Schwann interviennent surtout au niveau médullaire. Dans certaines formes rapidement évolutives, on constate la réparation de plaques aiguës par de la myéline centrale (*shadow plaques*). Cette réparation peut rendre compte d'améliorations cliniques [19, 21]. Des plaques chroniques montrent aussi, à leur périphérie, des signes de remyélinisation mais la myéline néoformée est rapidement détruite par des vagues successives de démyélinisation.

— D'où viennent les cellules responsables de la remyélinisation spontanée ?

Les cellules de Schwann pénètrent en direction de lésions médullaires à partir des racines périphériques. Dans des modèles expérimentaux, la réparation semble due aux cellules de Schwann de l'innervation sympathique des vaisseaux sanguins.

En ce qui concerne la remyélinisation de type oligodendrogliale, le problème est encore très discuté. Des cellules progénitrices O2A sont présentes dans le SNC adulte et pourraient constituer une réserve pour la genèse de nouveaux oligodendrocytes. Encore faut-il expliquer comment ces cellules restées quiescentes depuis le développement sont soudain activées. Les oligodendrocytes différenciés (GC + MBP +) représentent dans le cerveau adulte les oligodendrocytes périneuronaux, qui synthétisent peu ou pas de myéline, et les oligodendrocytes intrafasciculaires myélinisants. Ces oligodendrocytes différenciés sont-ils encore capables de se diviser, de migrer, de former de la myéline ? L'hypothèse de leur division a été envisagée [22-24], leur possibilité de

RÉFÉRENCES

13. Wood PM, Bunge CR. Myelination of cultured dorsal root ganglion neurons by oligodendrocytes obtained from adult rat. *J Neurol Sci* 1986 ; 74 : 153-69.
14. Szuchet S, Polak PE, Yim Sh. Mature oligodendrocytes cultured in the absence of neurons recapitulate the ontogenic development of myelin membranes. *Dev Neurosci* 1986 ; 8 : 208-21.
15. Sarliève LL. Myelinogenesis in primary cultures. In : *A multidisciplinary approach to myelin diseases*. Serlupi-Crescenzi G, ed. Nato ASI Series A : Life Sciences, New-York, London : Plenum Press 1987, vol 142 : 171-91.
16. Ludwin SK. Remyelination in demyelinating diseases of the central nervous system. *Critical review in Neurobiology* 1987 ; 3 : 1-28.
17. Prineas J, Connell FW. Remyelination in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1979 ; 5 : 22-31.
18. Prineas JW. The neuropathology of multiple sclerosis. In : *Handbook of clinical neurology* vol. 3 (47) : *Demyelinating diseases* Kætsier JC ed. Amsterdam : Elsevier Science Publishers 1985 : 213-25.
19. Prineas JW. Pathology of multiple sclerosis. In : *Handbook of Multiple Sclerosis*. Cook SD, ed. New York-Basel : Marcel Dekker Inc. 1990 : 187-218.
20. Blakemore WF. Remyelination of demyelinated spinal cord axons by Schwann cells. In : *Spinal cord reconstruction*. Kao CC, Bunge RP, Reier PJ, eds. New York : Raven Press 1983 : 281-91.
21. Lassmann H. *Comparative neuropathology of chronic experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis*. New York : Springer, Berlin Heidelberg, 1983.
22. Aranella LS, Robert MS, Herndon M. Mature oligodendrocytes. Division following experimental demyelination in adult animals. *Arch Neurol* 1984 ; 41 : 1162-5.

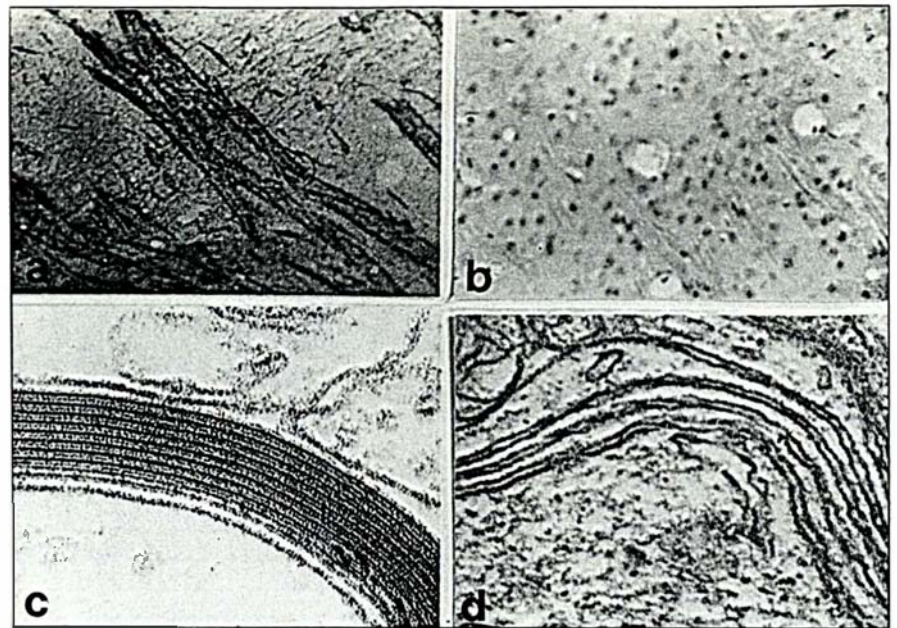


Figure 3. **Modèle shiverer** a. myéline normale révélée par immunohistochimie à l'aide d'un anti-sérum anti-PBE ($\times 100$) ; b. témoin : myéline shiverer PBE - négative ($\times 100$) ; c. ultrastructure de la myéline normale ($\times 50.000$) ; d. ultrastructure de la myéline shiverer ($\times 50.000$).

reformer de la myéline (*recapitulate ontogenesis*) également [14, 24]. D'autre part, dans certaines conditions expérimentales et dans la SEP, les oligodendrocytes présents dans la lésion ne sont pas tous détruits. Ils peuvent peut-être à nouveau synthétiser de la myéline, éventuellement sans passer par toutes les étapes de la différenciation normale de l'oligodendrocyte. Au cours de la remyélinisation, on a trouvé des phénotypes cellulaires portant à la fois les marqueurs oligodendrogliaux et astrocytaires dont le rôle n'a pas été précisé. Ces cellules pourraient traduire une possibilité de transdifférenciation des astrocytes [11]. Les mécanismes de la remyélinisation spontanée sont loin d'être élucidés.

• La réparation myélinique par transplantation de cellules myélinisantes

Historiquement, les cellules de Schwann ont été transplantées les premières pour réparer une lésion de démyélinisation [25-27]. Elles sont longtemps restées seules. Cela est explicable : elles peuvent être plus facilement isolées et obtenues en grande quantité en culture *ex vivo*.

D'autre part, leur myéline est aisément reconnaissable dans le SNC, grâce à des caractères morphologiques (présence de la lame basale) ou immunohistochimiques (détection de la laminine ou de la Po, protéine spécifique de la myéline périphérique). Cependant, nous l'avons vu, elles ont un « rendement » faible (une cellule/un segment myélinisé), et les astrocytes pourraient s'opposer à leur bon fonctionnement [28].

A plusieurs points de vue, et en particulier pour que la réparation soit aussi proche que possible de la première myélinisation, il peut paraître préférable de transplanter des cellules de la lignée oligodendrogliale.

Le premier obstacle à l'expérimentation était d'ordre technique. Comment reconnaître un oligodendrocyte transplanté dans le SNC parmi les oligodendrocytes de l'hôte ? Des expériences conduites de 1983 à 1987 par notre groupe nous ont amenés à mettre au point le « modèle shiverer » [29]. Ce modèle fait appel à un mutant dysmyélinique de la souris dont la myéline centrale est dépourvue de l'un de ses composés protéiques essentiels, la PBE. Ainsi en transplantant des précurseurs d'oligo-

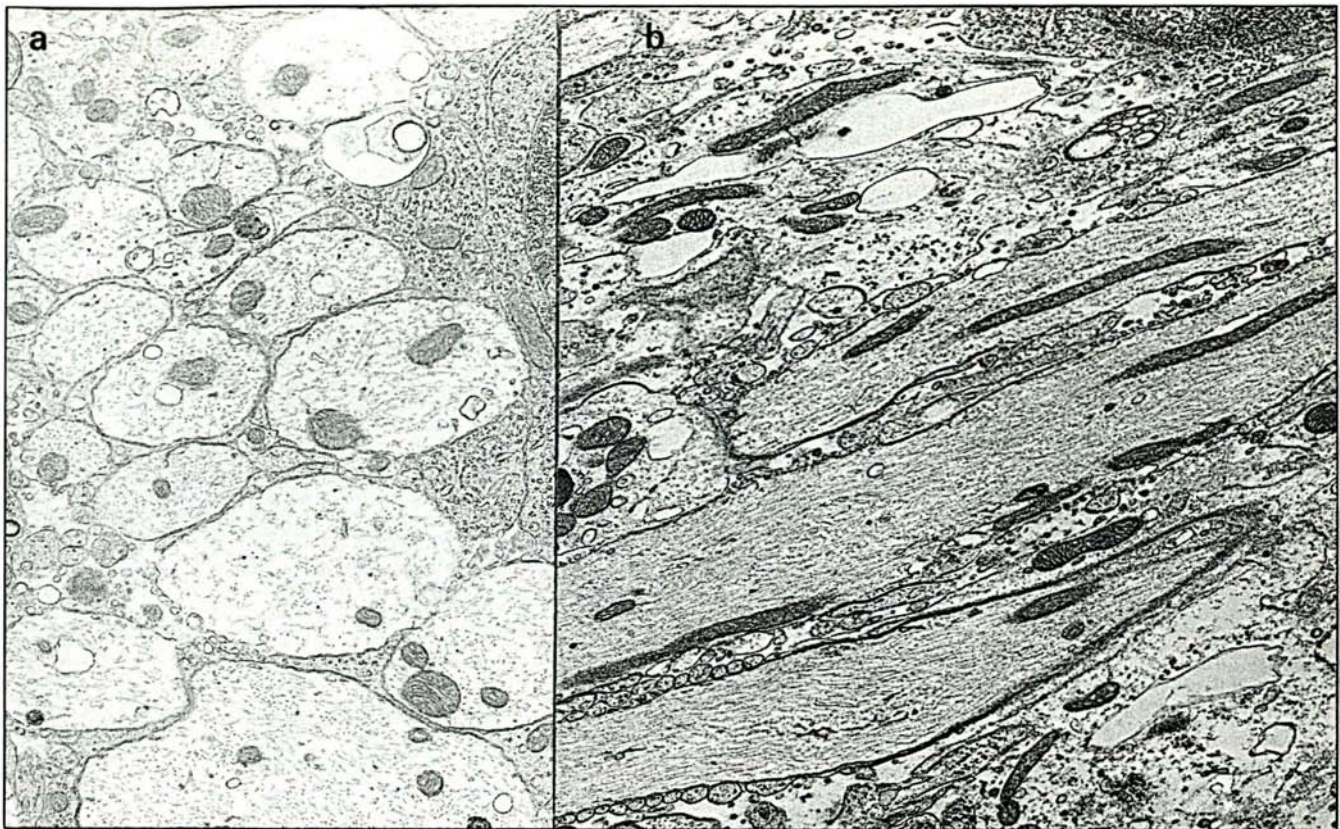


Figure 4. **Démyélinisation par injection de lysophosphatidylcholine dans la moëlle de la souris shiverer (48 heures après l'injection).** (a) coupe transversale ; (b) coupe longitudinale.

dendrocytes normaux (quelque soit leur espèce) dans le cerveau de la souris *shiverer*, la myéline formée par les cellules greffées sera reconnaissable en IHC en utilisant un anticorps anti PBE (figures 3a et b) [30]. Par ailleurs la myéline *shiverer* est dépourvue de *Ligne Dense Majeure* (LDM). Un examen en microscopie électronique permet donc aussi de distinguer la myéline normale de la myéline du mutant (figures 3c et d) [31, 32].

Ce modèle a été d'abord utilisé pour étudier le comportement des cellules myélinisantes centrales au cours du développement post-natal chez la souris. Des fragments de SNC de souris nouveau-né normale contenant toutes les cellules neurales, y compris des précurseurs oligodendrogliaux (les oligodendrocytes apparaissent après la naissance), ont été greffés dans le cerveau de la souris *shiverer* nouveau-né. L'examen ultérieur des cerveaux greffés a mis en évidence les propriétés migratrices des précurseurs des oligodendrocytes. En effet, des plages

de myéline normale (PBE + ; LDM +) ont été observées à des distances de l'ordre du centimètre du point d'implantation du greffon [33]. La migration des cellules précurseurs a été pleinement confirmée par les expériences de Small *et al.* [34] qui ont montré l'envahissement progressif du nerf optique par ces cellules. Des greffes de cellules de la lignée oligodendrogliale ont été faites pour la première fois pour réparer expérimentalement une lésion de démyélinisation (figures 4a et b) chez la souris adulte en 1988 par deux équipes différentes [35, 36] Blakemore *et al.* ont transplanté directement dans la lésion des cellules du SNC obtenues en culture. Ils n'ont utilisé aucun moyen de reconnaissance spécifique pour les cellules transplantées, mais ils ont choisi des conditions expérimentales dans lesquelles la remyélinisation spontanée n'intervient jamais (lésions permanentes de démyélinisation). Ils ont ainsi pu affirmer que la remyélinisation observée était due

aux cellules transplantées. Dans notre équipe, O. Gout a utilisé le « modèle *shiverer* » pour prouver sans équivoque l'origine des cellules responsables de la remyélinisation (figure 5). De plus, compte tenu des propriétés migratrices des précurseurs oligodendrogliaux, il a pratiqué sa greffe à distance (3-8 mm) de la lésion et a pu montrer que les cellules greffées migraient vers la lésion pour la réparer. Nous avons récemment confirmé ces expériences [37] en utilisant un marqueur, non pas de la myéline mais de la cellule remyélinisante elle-même. Nous avons ainsi pu préciser que ces cellules étaient attirées de manière spécifique par la lésion.

— Dans ces conditions pourquoi ne pas utiliser les transplantations à des fins thérapeutiques ?

En ce qui concerne les cellules de Schwann il serait concevable d'obtenir à partir de fragments de nerf périphérique des cultures de cellules de Schwann humaines autologues. La tolérance à long terme du SNC à

RÉFÉRENCES

23. Ludwin SK. Proliferation of mature oligodendrocytes after trauma to the central nervous system. *Nature* 1984 ; 308 : 274-5.
24. Lubetzki C, Gansmuller A, Lachapelle F, Lombraïl P, Gumpel M. Myelination by oligodendrocytes isolated from 4 weeks old rat brain CNS and transplanted into the newborn shiverer brain. *J Neurol Sci* 1988 ; 88 : 161-75.
25. Blakemore WF. Remyelination of CNS axons by Schwann cells transplanted from the sciatic nerve. *Nature* 1977 ; 266 : 68-9.
26. Blakemore WF, Crang AJ, Evans RJ, Patterson RC. Rat Schwann cell remyelination of demyelinated cat CNS axons ; evidence that injection of cell suspensions of CNS tissue results in Schwann cell remyelination. *Neurosci Lett* 1987 ; 77 : 15-9.
27. Blakemore WF, Crang AJ. The use of cultured autologous Schwann Cells to remyelinate areas of persistent demyelination in the central nervous system. *J Neurol Sci* 1985 ; 70 : 207-23.
28. Crang AJ, Blakemore WF. Remyelination of demyelinated rat axons by transplanted mouse oligodendrocytes. *Glia* 1991 ; 4 : 305-13.
29. Gumpel M. The « Shiverer model » and some other marker models used in intracerebral transplantations of glial cells. *Methods in Neurosciences*. New York M. Cohn ed., 1991.
30. Lachapelle F, Gumpel M, Jacque C, Baumann N. Transplantations of fragments of CNS into the brain of shiverer mutant mice : extensive myelination by transplanted oligodendrocytes. I- Immunohistochemical studies. *Dev Neurosci* 1983-1984 ; 6 : 326-34.
31. Gansmuller A, Lachapelle F, Baron Van Evercooren A, Hauw JJ, Baumann N, Gumpel M. Transplantation of newborn CNS fragments into the brain of shiverer mutant mice. Extensive myelination by transplanted oligodendrocytes. II-Electron microscopic study. *Dev Neurosci* 1986 ; 8 : 197-207.
32. Gumpel M, Gansmuller A, Lubetzki C, et al. Transplantations intra-cérébrales d'oligodendrocytes chez la souris. *Path Biol* 1987 ; 35 : 333-8.
33. Baulac M, Lachapelle F, Gout O, Berger B, Baumann N, Gumpel M. Transplantation of oligodendrocytes in the new-born mouse brain. Extension of myelination by transplanted cells. Anatomical study. *Brain Res* 1987 ; 420 : 39-47.
34. Small RK, Riddle P, Noble M. Evidence for migration of oligodendrocyte-type 2 astrocyte progenitor cells into the developing rat optic nerve. *Nature* 1987 ; 328 : 155-7.



Figure 5. **Remyélinisation par transplantation de cellules précurseurs d'oligodendrocytes à distance de la lésion.** (a) immunohistochimie : la myéline dans la lésion est PBE +, donc formée par les cellules greffées ; (b) examen ultrastructural de la même préparation : le bord foncé des axones correspond à la myéline normale, PBE positive.

l'égard d'une cellule périphérique reste cependant à préciser.

Quant à la transplantation de cellules oligodendrogiales, des questions restent aussi à élucider. Quelle cellule de la lignée transplanter et comment ? Ces dernières années on a appris à isoler des populations très enrichies en oligodendrocytes différenciés. Ces cellules étant considérées comme pratiquement incapables de se diviser ne sont peut-être pas de bonnes candidates pour la transplantation. Cependant on peut maintenant isoler les cellules O2A ou O4, cellules migratrices et prolifératrices. Un problème toutefois : ces cellules sont bipotentielles. Elles peuvent, dans des conditions particulières, se différencier en oligodendrocytes et en astrocytes. Il semble donc nécessaire d'étudier quel est le sort de ces cellules dans le cas précis de la transplantation dans un SNC adulte présentant des lésions de démyélinisation. En effet, la présence « en excès » d'astrocytes 2 pourrait avoir des conséquences non négligeables, ce qui exige une expérimentation supplémentaire actuellement accessible. La transplantation de cellules précurseurs d'oligodendrocytes pourrait donc représenter une voie d'accès thérapeutique à long terme.

Par ailleurs, une information très importante vient d'être publiée par Blakemore [38]. Si des astrocytes de type 1 sont implantés dans une lésion permanente de démyélinisation, la lésion est spontanément remyélinisée par des cellules de l'hôte. Les astrocytes 1 dans la lésion pourraient produire des facteurs capables de réactiver des cellules progénitrices O2A présentes chez l'adulte et de les attirer vers la lésion. Cette perspective est très intéressante parce qu'elle implique qu'une allogreffe de cellules, qui seraient donc rejetées par la suite, pourrait stimuler la remyélinisation spontanée. Encore faudrait-il être sûr de maîtriser totalement le processus lié au rejet...

Mais si ces astrocytes 1 agissent à travers les substances biochimiques qu'ils produisent, le problème du rejet peut être évité. En effet, par des manipulations génétiques, on peut envisager de programmer des cellules plus accessibles de l'hôte, par exemple des fibroblastes, à produire

ces mêmes substances. Dans ce cas, on éviterait le rejet, mais saurait-on maîtriser les cellules manipulées ? Des expériences préliminaires sont là encore nécessaires.

Cet article peut paraître exagérément prudent si l'on considère que des transplantations chez des malades atteints de Parkinson sont actuellement pratiquées et admises dans de nombreux pays. Le mode opératoire généralement choisi consiste à transplanter des cellules neurales humaines embryonnaires, comprenant une faible proportion de cellules précurseurs des neurones dopaminergiques souhaités mais, par ailleurs, des précurseurs de tous les autres types de cellules neurales : d'autres neurones, des oligodendrocytes et des astrocytes 2 et sans doute même des astrocytes 1. En effet, dans le cas des neurones, lorsqu'une différenciation apparaît, qui rend possible un isolement sur le critère de la différence acquise, la cellule est post-mitotique et ne convient plus, de ce fait, à la transplantation.

En ce qui concerne la pureté du matériel utilisable, les greffes de cellules myélinisantes peuvent paraître plus accessibles que les greffes de neurones : il est possible à terme de transplanter une population cellulaire bien définie pour effectuer un travail mécanique et biochimique dont on sait la cellule capable.

Cependant, contrairement à ce qui se passe pour les neurones, la cellule myélinisante centrale existe à l'état de cellule souche (O2A) dans le SNC adulte. Peut-être faut-il alors savoir d'abord utiliser au mieux cette réserve et améliorer la remyélinisation spontanée. La transplantation de cellules myélinisantes serait envisagée seulement lorsque cette source serait épuisée ou lorsque les conditions génétiques seraient telles que cette réserve fût inutilisable ■

TIRÉS A PART

M. Gumpel.

Summary

Myelin repair in the mammalian CNS spontaneous repair and transplantation of myelin-forming cells

Oligodendrocytes and Schwann cells are the myelin forming cells of the central and peripheral nervous system respectively. In Multiple Sclerosis and experimental demyelination models, both cell types are able to repair myelin lesions of the central nervous system.

Oligodendrocytes and Schwann cells have been successfully transplanted in demyelinated lesions of the adult rat and mouse spinal cord.

However, the possibility and the opportunity to transplant myelin-forming cells to repair human lesions remain to be established. While both cells present advantages for therapeutic myelin repair the cell to be transplanted as well as the type of myelin lesion to repair have to be defined. In addition, the perspective to enhance spontaneous remyelination is of great interest and should be further investigated.

RÉFÉRENCES

35. Blakemore WF, Crang AJ. Extensive oligodendrocyte remyelination following injection of cultured central nervous system cells into demyelinating lesions in adult central nervous system. *Dev Neurosci* 1988 ; 10 : 1-11.
36. Gout O, Gansmuller A, Baumann N, Gumpel M. Remyelination by transplanted oligodendrocytes of a demyelinated lesion in the spinal cord of the adult shiverer mouse. *Neurosci Lett* 1988 ; 87 : 195-9.
37. Vignais L, Gansmuller A, Gout O, Gumpel M. *Remyelination in the adult spinal cord by transplanted oligodendrocytes*. Abstract Winter Conference. Crans-Montana, 1991.
38. Franklin RJM, Crang AJ, Blakemore WF. Transplanted type-1 astrocytes facilitate repair of demyelinating lesions by host oligodendrocytes in adult rat spinal cord. *J Neurocytol* 1989 ; 18 : 519-28.